

<p>96-074774/08 A96 B05 SANW 94.06.01 SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD *JP 07330627-A 94.06.01 94JP-120152 (95.12.19) A61K 45/00, 9/107, 9/70, 31/00 Hypotensive drug formulation for subcutaneous application with regulated drug release - comprises active ingredient, hydrophilic substance, lyophilic substance and water-absorbing substance C96-024275</p>	<p>A(12-V1) B(4-C3C, 7-10, 10-C4E, 10-E4C, 10-E4D, 14-F2B) .6 B0186</p>
<p>Hypotensive drug formulation for subcutaneous application with regulated drug release comprises an active ingredient, a hydrophilic substance, a lyophilic substance and water-absorbing substance.</p> <p>The hypotensive drug comprises dihydropyridine-type calcium antagonist or inhibitor of angiotensin transferase. The hydrophilic substance is at least one of 1-4C lower alcohols and 2-40C polyhydrols. The lyophilic substance is at least one of 10-20C unsatd. fatty acids and 10-20C aliphatic alcohols. The ratio of the hydrophilic substance to the lyophilic substance is 100/0.1 - 100/10. The hypotensive drug is nifedipine or nicardipine hydrochloride, or captopril, etc. The hydrophilic substance is propylene glycol, 1,3-butylene glycol, PEG (polyethylene glycol) 200 or PEG 400. The lyophilic substance is oleic acid. The water-absorbing substance is polymeric or inorganic filler e.g. grafted polyacrylate or</p>	<p>aluminosilicate.</p> <p>USE/ADVANTAGE The drug formation is useful for subcutaneous application of hypotensive drugs. Subcutaneous absorption of the active ingredient begins only after a predetermined period and remains at a steady rate for several hours. It allows the drug to be inactive, if administered before going to bed, during sleeping when the blood pressure remains relatively lower and constant, and has hypotensive activity during daily active time. (8pp120DwgNo.0/0)</p> <p>JP 07330627-A</p>
<p>96-074775/08 A96 B07 JAPC 94.06.02 NIPPON SHOKUBAI CO LTD *JP 07330629-A 94.06.02 94JP-120899 (95.12.19) A61K 47/30, C08L 71/00 Sustained-release formulation with constant release - comprise poly:dioxolane contg. resin and drug or agrochemical C96-024276</p> <p>Sustained-release formulations comprise a resin contg. polydioxolane and at least one active agent are new.</p> <p>MORE SPECIFICALLY The resin contains at least 60 wt. % of structural units of formula (I): $(CH_2-O-CH_2CH_2)_n$ (I). n = at least 1.</p> <p>USE The formulations are used as delivery systems for drugs, agrochemicals and fertilisers.</p> <p>ADVANTAGE The formulations can be prepd. using very simple processes, have very little time-lapse variation of the release rate and have good</p>	<p>A(5-H, 12-V1, 12-W4) B(4-C2A1, 4-C2A2, 4-C3, 12-M10) .4 B0187</p> <p>resistance to high humidity, stable fluidity and ease of handling.</p> <p>PREFERRED MATERIALS The resins include polydioxolane homopolymer, block and random copolymers of 1,3-dioxolane with monomers copolymerisable with the dioxolane and resin mixts. of these (co)polymers with other polymers in such a mixing ratio as not to impair the crystallinity of the polydioxolane. Copolymerisable monomers include styrene, (meth)acrylic acid, ethylene, propylene, trioxane, ethylene oxide, propylene oxide, tetrahydrofuran, gamma-butyrolactone, glycoside, lactide, epsilon-caprolactone and epsilon caprolactam. Polymers that can be used together include poly(meth)acrylic acid, polyvinyl alcohol, polystyrene, poly(epsilon-caprolactone), starch, chitin, cellulose and carboxymethyl cellulose. (JM) (5pp031DwgNo.0/0)</p> <p>JP 07330629-A</p>
<p>96-074786/08 B05 D13 E15 (D16) NISH- 94.06.10 NISHINOMIYA SHUZO KK *JP 07330643-A 94.06.10 94JP-151723 (95.12.19) C07C 35/16, A23L 2/52, C12G 1/00, 3/02, C12P 7/18 Prodn. of inositol from rice bran, useful as additive for preventing liver cirrhosis in health drinks etc. - comprises treating rice bran with koji in presence of water and treating with active carbon. C96-024287</p> <p>Prodn. of inositol comprises producing inositol from rice bran (by treatment with koji (Aspergillus) at 30-80 (pref. 40-70) deg. C in the presence of water followed by treatment with active carbon.</p> <p>Also claimed is a high conc. natural inositol soln. (specifically: fruit juice, vegetable juice, nutrition drinks, soft drinks, fermented drinks, wine), where the inositol is obtd. by the above process.</p> <p>Raw rice bran is crushed pericarp, seed coat or starch layer of rice. Water includes water for fermentation use, deionised water mineral water, distilled water, etc. In order to produce inositol, rice bran is suspended in water and kept at 30-80 (pref. 40-70) deg. C. partic. 50-60 deg. C. Ratio of water to rice bran is 50-2000%. Addn. of koji to rice bran suspension is effective in increasing inositol yield.</p>	<p>B(10-E4A, 14-F7, 14-N12) D(3-H1G, 3-H1T2, 5-C10, 5-E) E(10-A7) .3 B0188</p> <p>USE/ADVANTAGE The high conc. natural inositol soln. can be used as additive to a variety of drinks (e.g. juice from grapes, apples or grapefruit, health drinks, tea, cider, ginger ale, cola) to prevent liver cirrhosis, jecur adiposeum, arteriosclerosis, etc. Inositol can be produced from rice bran in milder conditions than in prior art method in which inositol is produced by high pressure hydrolysis.</p> <p>In an example, a suspension of 30 g rice bran in 300 ml ion-exchanged water (the ratio of water to bran was 1000%) was kept at 55 deg. C overnight and then filtered through a No. 2 filter. Yield of filtrate is 260 ml (inositol content: 115 micro/ml), from which 29900 microg of inositol was isolated. (5pp0052DwgNo.0/0)</p> <p>JP 07330643-A</p>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-330627

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 45/00	ABU			
9/107		S		
9/70	352			
	357			
	361			

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-120152	(71) 出願人	000144577 株式会社三和化学研究所 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地
(22) 出願日	平成6年(1994)6月1日	(72) 発明者	高 木 康 好 名古屋市中区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
		(72) 発明者	後 藤 由 人 名古屋市中区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
		(72) 発明者	佐 藤 誠 名古屋市中区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
		(74) 代理人	弁理士 田中 雅雄

(54) 【発明の名称】 放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

(57) 【要約】

【目的】 放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤の提供する。

【構成】 薬物、親水性物質、親油性物質及び吸水性物質を必須成分として、放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤からなる。

【効果】 夕食後服用しても夜間の血圧安定時間帯は作用せず、翌朝以降の高血圧時間帯に合わせ、降圧作用を有するような製剤化を可能とした。放出開始時間の制御効果を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物、親水性物質、親油性物質及び吸水性物質を必須成分として、放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【請求項 2】 薬物として、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤及びアンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤である特許請求の範囲第 1 項に記載の放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【請求項 3】 親水性物質として、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコール及び炭素数 2 ～ 40 で水酸基の数 2 以上の多価アルコールの少なくとも 1 種類以上の成分を含有する特許請求の範囲第 1 項に記載の放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【請求項 4】 親油性物質として、炭素数 10 ～ 20 の不飽和脂肪酸及び炭素数 10 ～ 20 の脂肪族アルコールの少なくとも 1 種類以上の成分を含有する特許請求の範囲第 1 項に記載の放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【請求項 5】 親水性物質と親油性物質と含有比率が 100 : 0.1 ～ 100 : 10 である特許請求の範囲第 1 項に記載の放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【請求項 6】 吸水性物質を配合することにより、薬物を持続的に一定の速度で供給することができる特許請求の範囲第 1 項に記載の放出開始時間を制御する経皮吸収性降圧剤

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】 本発明は薬物の放出開始時間を制御し、さらには放出開始後薬物を一定の速度で持続的に供給する経皮吸収性降圧剤に関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】 経皮吸収性製剤においては、皮膚の角質層のバリアー性の点から薬物の吸収が悪く、血中濃度が有効域に達する薬物はごく限られており、使用される薬物が制限れるのを免れないという欠点がある。従って、薬物の経皮吸収性を改善するために、これまで種々の方法が試みられている。その一つに皮膚のバリアー性を低下させて、薬物の経皮吸収性を改善する経皮吸収促進剤の使用及び開発が盛んに行われている。

【 0 0 0 3 】 これまでに、例えば、特開昭 58 - 177916 には、ニフェジピン[®]の経皮吸収を促進する物質として N-メチル-2-ピロリドンの使用が、特開平 1 - 156919 には、ジヒドロピリジン化合物の経皮吸収を促進する物質として、エタノール及びオレイン酸の使用が、特開平 3 - 99061 には経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール、モノオレイン、N,N-ジエチル- α -トルアミド及びエイゾンの使用が提案されている。

【 0 0 0 4 】 しかしながら、これらはある程度の薬物との相溶性を向上させ、あるいは薬物の経皮吸収を促進するものであるが、まだその効果は十分なものでなく、また治療に必要な有効量を供給されていなかった。また、

治療に必要な有効量を供給されていないため、製剤形状において、有効量添加するため、貼付面積が大きくなり、使用性が悪くなるという欠点があった。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】 従来技術の経皮吸収製剤では、経皮促進剤を使用することにより、薬物は経皮吸収するが、治療の必要な時に、治療の有効量の薬物を供給することができないという問題がある。また、経皮吸収促進剤を使用しても薬物を一定速度で持続供給することができないという問題がある。

【 0 0 0 6 】 一方、血圧には日内変動が存在する。血圧の日内変動を観察すると、軽症～中等症の本態性高血圧患者においても、血圧は起きている時間には高いのに、就眠中には低下している。そのため、自然に低くなっている夜間血圧をそれ以下に下げると脳血流の自動調節域を外れて、脳血流速度が急激に低下して脳梗塞の原因となることが危惧されている（日本内科学会誌、80, 553, 1991）。時間病理学のデータでは、脳梗塞の発症は夜間に多いことが示されている（Am. J. Med., 85, Suppl. 1B, 34, 1988）。そこで自然に下がっている真夜中の血圧は自然に任せてそれ以下に下げないで、早朝の起床前に上昇し始め、昼の間も高く推移する血圧を選択に抑えることが、より合理的な高血圧療法であることがいわれている。そこで、就眠後数時間は薬物を放出しないで、起床前に初めて薬物放出を開始するような、放出プロファイル中に放出を制御している時間が存在する降圧剤の製剤設計をすることが期待されている。

【 0 0 0 7 】 経皮吸収型の降圧剤としては、クロニジン及び β -ブロッカーを含有する製剤が開発されているが、いずれも、血圧の日内変動を考慮した製剤設計はなされていないのが現状である。このような背景のもと、薬物の吸収を促進し、放出開始時間を制御し、さらに一定の時間持続的な薬物を供給する経皮吸収性降圧剤が望まれると考える。また、降圧剤においては、血圧の日内変動を考慮した製剤、すなわち治療の必要な時に、必要量の薬物量を供給する経皮吸収性降圧剤が望まれる。

【 0 0 0 8 】

【課題を解決するための手段】 本発明の目的は、薬物の吸収を促進し、放出開始時間を制御し、しかも薬物を持続的に供給する経皮吸収性製剤の提供である。その中でも、降圧剤において、血圧の日内変動を考慮した経皮吸収性製剤、すなわち夜間の過剰降圧を回避し、早朝起床前の血圧の上昇の抑制するという放出開始時間の制御ができ、しかも薬物を一定の速度で持続的に供給する製剤を提供することにある。

【 0 0 0 9 】 本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものであり、本発明に従えば、薬物に、薬物の吸収を促進する親水性物質を少なくとも 1 種類以上と薬物の吸収を促進する親油性物質を少なくとも 1 種類以上との組み合わせ配合により、皮膚透過の促進または放出開始時

間の制御を行う。さらに吸水性物質を配合することにより、薬物を一定の速度で持続的に供給することができることにある。

【0010】本発明で用いられる薬物としては、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤及びアンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤である。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤は、冠血管拡張作用、心筋の酸素需要バランスの改善等の薬理作用により、狭心症、本態性高血圧等の予防及び治療に用いられている。そのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤には、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンゼピン、塩酸マニジピン、ニモニジピン等が挙げられる。アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤は、アンジオテンシンⅠの生成を抑えることにより、末梢血管を拡張して、総末梢血管抵抗を下げ、降圧作用をあらわすことにより、高血圧の予防及び治療に用いられている。アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤には、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル、シラザプリル等が挙げられる。

【0011】本発明で用いられる親水性物質は、皮膚との相溶性が高く、皮膚の角質層に水分を保持させ、あるいは角質層を軟化させ、薬物の吸収を促進するものである。親水性物質として、炭素数 1～4 の低級アルコール及び多価アルコールである。炭素数 1～4 の低級アルコールでは、エタノール、イソプロピルアルコール等が挙げられる。炭素数 2～40 で水酸基の数 2 以上の多価アルコールでは、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール 200、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400 等が挙げられ、中でも特にプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール 200、ポリエチレングリコール 400 が好ましい。本発明の親水性物質の配合量は、70～95 重量% であり、薬物との比率は重量比で薬物 1 に対して、10～100 の割合で配合するのがよい。

【0012】本発明で用いられる親油性物質として、炭素数 10～20 の不飽和脂肪酸及び炭素数 10～20 の脂肪族アルコールである。不飽和脂肪酸では、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪酸が挙げられ、中でも特にオレイン酸が好ましい。高級アルコールではラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアシルアルコール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール等が挙げられる。本発明における親油性物質の配合量は、0.1～10 重量% であり、薬物との比率は重量比で薬物 1 に対して、0.01～10 の割合で配合するのがよい。本発明で用いられる親水性物質と親油性物質の含有比率は 100 : 0.1～100 : 10 である。

【0013】本発明で用いられる吸水性物質は、皮膚から移行する水分を吸収するものである。吸水性物質とし

ては、高分子及び無機充填剤である。高分子では、自重の 10 倍以上の水を吸収してゲル化膨潤するものであって、架橋型アクリル酸重合体及びその塩、アクリル酸重合体及びその塩、澱粉-アクリル酸グラフト共重合体、ビニルアルコール-アクリル酸共重合体、セルロース-アクリル酸共重合体、イソブチレン-マレイン酸共重合体等が挙げられる。無機充填剤では、メタケイ酸アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。本発明における吸水性物質の配合量は 0.1～10 重量% である。

【0014】本発明の経皮吸収型降圧剤の調製は以下の如く行う。経皮吸収型降圧剤の調製は、親水性物質（たとえばプロピレングリコールとポリエチレングリコール 200 の混合溶液）と親油性物質に薬物を溶解または懸濁させ、次に吸水性物質を溶解または懸濁させる。

【0015】本発明の経皮吸収性降圧剤は、液をそのまま皮膚に塗布し、所望により塗布部位を硫酸紙又はプラスチックフィルムで被覆しておけばよい。貼付剤は、不織布、紙、布プラスチックフィルム等の多孔質のパッドに含浸担持させることにより製造できる。次に本発明の放出開始時間を制御する経皮吸収型降圧剤に得られる効果を示すために以下に試験例、実施例をあげ本発明を更に詳細に説明する。

【0016】

【実施例】

①皮膚透過試験

[A] in vitro 皮膚透過試験

試験方法

装置として、垂直型拡散セルを用い、透過膜として、5 週齢～10 週齢の雄性ヘアレスマウス腹部摘出皮膚を用いた。垂直型拡散セル内部を生理食塩水-ポリエチレングリコール 400 (6:4) で満たし、ヘアレスマウス皮膚を設置した。皮膚角質側に試料を貼付し、24 時間までに放出させるリセプター相中の薬物量を液体クロマトグラフ法により、経時的に測定し、皮膚透過速度及び放出開始時間を求めた。なお、リセプター相は 37 度 C に維持した。

【0017】②製剤試験例

実施例の配合量は全て W/W% による。

塩酸ニカルジピン製剤

(比較例 1) 塩酸ニカルジピンをプロピレングリコール、ポリエチレングリコール 200 に溶解後、不織布（面積：3.14cm²）に溶解液 700mg を含浸させ、in vitro の皮膚透過試験に供した。

(実施例 1) 塩酸ニカルジピンをプロピレングリコール、ポリエチレングリコール 200 及びオレイン酸を溶解し、溶解液約 700mg を不織布（面積：3.14cm²）に含浸させ、in vitro の皮膚透過試験に供した。

【0018】

原料名	比較例 1	実施例 1
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60
プロピレングリコール	77.12	73.12
ポリエチレングリコール200	19.28	18.28
オレイン酸	—	5.00

in vitro皮膚透過試験結果を下記に示した。

【0019】

皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
比較例 1 0.3	1.3	2~12
実施例 1 170	2.3	2~14

【0020】塩酸ニカルジピンは親油性物質（オレイン酸）を添加しない処方（比較例 1）に対して親油性物質（オレイン酸）を添加した処方（実施例 1）の方が約 600倍皮膚透過速度を示した。この結果は、皮膚透過速度が得られるためには、親油性物質と親油性物質が必要である。

【0021】（実施例 2）塩酸ニカルジピンをプロピレングリコール、ポリエチレングリコール 200及びオレイン酸、架橋型ポリアクリル酸を溶解し、溶解液約 700mg を不織布（面積：3.14 cm^2 ）に含浸させ、in vitroの皮膚透過試験に供した。

【0022】

原料名	実施例 1	実施例 2
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60
プロピレングリコール	73.12	72.72
ポリエチレングリコール200	18.28	18.18
オレイン酸	5.00	5.00
架橋型ポリアクリル酸	—	0.50

【0023】in vitro皮膚透過試験結果を下記に示した。

皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例 1 170	2.3	4~14
実施例 2 191	2.6	4~24

【0024】吸水性物質（架橋型ポリアクリル酸）を配合することにより、配合しない処方（実施例 1）と比較して、皮膚透過速度が一定となる範囲が長くなることを示した。この結果は、薬物を一定の速度で供給するには

吸水性物質の添加が必要であることを示す。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。（実施例 3~5）実施例 2と同じ。

【0025】

原料名	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60	3.60	3.60
プロピレングリコール	72.72	75.92	46.95	75.12
ポリエチレングリコール200	18.18	18.98	46.95	18.78
オレイン酸	5.00	1.00	2.00	2.00
架橋型ポリアクリル酸	0.50	0.50	0.50	0.50

【0026】in vitro皮膚透過試験結果を下記に示した。

皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例 2 191	2.6	4~24
実施例 3 84	8.6	10~24
実施例 4 68	5.5	6~24
実施例 5 45	9.4	10~24

この結果は、親水性物質の比率（プロピレングリコールとポリエチレングリコール200の比率）と親油性物質の量の調整により、放出開始時間を制御することができると示した。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

性物質、オレイン酸及び架橋型ポリアクリル酸を加え、溶解又は懸濁させ、不織布（面積：3.14 cm^2 ）に溶解又は懸濁液を含浸させ、in vitroの皮膚透過試験に供した。

【0028】

【0027】（実施例 4~7）塩酸ニカルジピン、親水 50

原料名	実施例 6	実施例 7	実施例 8
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60	3.60
エタノール	65.73	—	—
プロピレン	—	—	46.95
グリコール			
1,3-ブタン	28.17	46.95	—
ジオール			
ポリエチレン	—	—	—
グリコール200			
ポリエレン	—	46.95	46.95
グリコール400			
オレイン酸	2.00	2.00	2.00
架橋型	0.50	0.50	0.50
ポリアクリル酸			

【0029】 in vitro 皮膚透過試験結果を下記に示し

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲 (hr)
実施例 6	145	12.7	14~24
実施例 7	25	14.8	16~24
実施例 8	65	10.3	12~24

【0030】 親油性物質 (オレイン酸) を一定にして、親水性物質の種類を変えた。この結果は、親水性物質の種類を変えることにより、放出開始時間を制御することができることを示した。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

性物質、親油性物質及び架橋型ポリアクリル酸を加え、溶解又は懸濁させ、不織布 (面積: 3.14cm^2) に溶解又は懸濁液を含浸させ、in vitro の皮膚透過試験に供した。

【0032】

【0031】 (実施例 9~12) 塩酸ニカルジピン、親水

原料名	実施例 9	実施例10	実施例11	実施例12
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60	3.60	3.60
プロピレン	46.95	46.95	46.95	46.95
グリコール				
ポリエチレン	46.95	46.95	46.95	46.95
グリコール200				
パルミトレン酸	2.00	—	—	—
リノール酸	—	2.00	—	—
α -リノレン酸	—	—	2.00	—
オレイルアルコール	—	—	—	2.00
架橋型	0.50	0.50	0.50	0.50
ポリアクリル酸				

【0033】 in vitro の皮膚透過試験結果を下記に示し

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲 (hr)
実施例 9	89	8.0	10~24
実施例10	35	7.0	8~24
実施例11	37	9.8	10~24
実施例12	52	8.7	10~24

親水性物質を一定にして、親油性物質の種類を変えた。この結果は、親油性物質を変えることにより、放出開始時間を制御することができることを示す。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

ビレングリコール、ポリエチレングリコール 200、オレイン酸及び吸水性物質を加え、懸濁させ、不織布 (面積: 3.14cm^2) に懸濁液を含浸させ、in vitro の皮膚透過試験に供した。

【0034】 (実施例13~15) 塩酸ニカルジピン、プロ

【0035】

原料名	実施例13	実施例14	実施例15
塩酸ニカルジピン	3.60	3.60	3.60
プロピレン	46.70	46.20	45.70
グリコール			
ポリエチレン	46.70	46.20	45.70
グリコール200			
オレイン酸	2.00	2.00	2.00
メタケイ酸	1.00	—	—
アルミン酸マグネシウム			
ケイ酸マグネシウム	—	2.00	—
アクリル酸デンプン	—	—	3.00

【0036】 in vitro試験結果を下記に示した。

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例13	64	6.1	8~24
実施例14	71	6.3	8~24
実施例15	79	6.5	8~24

【0037】 この結果は、吸水性物質の種類を変え、添加することにより、薬物を一定の速度で持続供給できることを示した。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

ノール、ポリエチレングリコール 400、オレイン酸、ヒドロキシプロピルセルロースを加え、溶解させ、不織布 (面積: 3.14cm^2) を含浸させ、in vitroの皮膚透過試験に供した。

【0038】 (実施例16~18) 塩酸ニカルジピン、エタ

【0039】

原料名	実施例16	実施例17	実施例18
塩酸ニカルジピン	5.00	5.0	5.0
エタノール	64.05	62.3	58.8
ポリエチレングリコール400	27.45	26.7	25.2
オレイン酸	2.50	5.0	10.0
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0

【0040】 in vitroの皮膚透過試験結果を下記に示した。

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例16	99	10.0	10~24
実施例17	121	7.0	8~24
実施例18	149	3.5	4~24

この結果は、オレイン酸の添加量を変えることにより、放出開始時間と皮膚透過速度を制御できることを示した。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

質及び吸水性物質を加え、溶解又は懸濁させ、不織布 (面積: 3.14cm^2) に溶解液又は懸濁液を含浸させ、in vitroの皮膚透過試験に供した。

【0041】 ニフェジピン製剤

【0042】

(実施例19~22) ニフェジピン、親水性物質、親油性物

原料名	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22
ニフェジピン	1.80	1.80	1.80	1.80
エタノール	—	—	—	50.68
プロピレン	46.35	46.35	46.35	41.52
グリコール				
ポリエチレン		46.35	46.35	—
グリコール200				
オレイン酸	5.00	5.00	—	5.00
オレイル	—	—	5.00	—
アルコール				
架橋型	0.50	0.50	0.50	—

ポリアクリル酸

ケイ酸マグネシウム

— — 1.00

【0043】 in vitro試験結果を下記に示した。

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例19	81	2.8	2~24
実施例20	25	11.3	14~24
実施例21	19	7.7	10~24
実施例22	58	9.7	12~24

この結果は、ニフェジピン製剤が、親水性物質と親油性物質の組み合わせにより、放出開始時間を制御することができることを示す。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

【0044】カプトプリル製剤

(実施例 23 ~ 24) カプトプリル、親水性物質、親油性物質及び吸水性物質を加え、溶解又は懸濁させ、不織布(面積: 3.14cm^2) に溶解液又は懸濁液を含浸させ、in vitroの皮膚透過試験に供した。

【0045】

原料名	実施例23	実施例24
カプトプリル	3.00	3.00
プロピレン	73.20	—
グリコール		
1,3-ブタンジオール	—	27.90
ポリエチレン	18.30	—
グリコール200		
ポリエチレン	—	65.10
グリコール400		
オレイン酸	5.00	2.00
ポリアクリル酸	0.50	—
ナトリウム		
イソブチレン	—	2.00
マレイン酸共重合体		

【0046】 in vitroの皮膚透過試験結果を下記に示し

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	放出開始時間 (hr)	皮膚透過速度が一定 となる範囲(hr)
実施例23	267	2.6	4~24
24	28	15.9	16~24

この結果は、カプトプリル製剤が、親水性物質と親油性物質の組み合わせにより、放出開始時間を制御することができることを示した。すなわち本発明の有用性を裏付けるものである。

【0047】

【発明の効果】本発明の経皮吸収型降圧剤においては、下記のごとく効果を奏する。

1. 経皮吸収促進剤である親水性物質と親油性物質の組み合わせ配合添加により、治療に必要な有効量を供給することができる。また、製剤形状では貼付面積を小さくすることができる。

2. 経皮吸収促進剤である親水性物質と親油性物質の組み合わせ配合調整により、放出開始時間を制御することができる。

3. 吸水性物質の添加により、薬物を一定速度で持続供給することができ、ドーズコントロールが十分に図られる。

4. 経皮吸収型降圧剤においては、放出開始時間を制御をするため、治療に必要なときに有効量を供給することができる。とりわけ、就眠前に貼付すれば、夜間の過剰降圧と早朝の起床前の血圧の上昇を防止することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
	363			
	369			
31/00		9455-4C		